

| | |
|-------------|---|
| 氏 名 | 川 端 真 仁 |
| 学 位 の 種 類 | 博士(医学) |
| 学 位 記 番 号 | 甲 第 1053 号 |
| 学位授与の日付 | 平成26年 3 月13日 |
| 学 位 論 文 題 名 | トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合剤の疼痛治療における低用量投与の有用性の検討 |
| 論 文 審 査 委 員 | 主査 教授 角 淵 浩 央 副査 教授 西 田 修 教授 東 口 高 志 |

論文内容の要旨

【緒言】

痛みは主観的情動体験によりその程度が左右され、痛みの程度を客観的に評価することは非常に困難である。痛みを主訴として当科を受診する患者は、他施設で治療を受け、満足した除痛効果が得られず受診する場合が多く、その痛み疾患の成り立ち、経過、患者背景等からも難治性疼痛を呈している。当科では、以前よりそのような患者に対し集学的治療を施行することで良好な疼痛コントロールを得てきた。

一方、2011年 4 月、日本においてトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合製剤(トラムセット®以下TRAM/APAP)が臨床使用の承認を受けたことにより、更なる痛み治療効果が期待されている。

【目的】

TRAM/APAPは薬事法上オピオイド系鎮痛薬として分類されるが、麻薬処方箋なしに処方でき、1 日 4 回、最大 8 錠まで投与可能とその投与量の幅は広い。実際に使用すると日常臨床の場において、低用量でも十分な除痛効果が得られる反面、最大用量でも良好な除痛効果が得られないことを経験した。こうした中で低用量患者の有効例に一定の傾向を認めたため、用量別に低用量群(1 錠～3 錠/日)・中高用量群(4 錠～8 錠/日)に分け、様々なアプローチで比較し、TRAM/APAPの新たな投与法を導き出すことを目的とした。

【方法】

2012年 1 月～12月の 1 年間、各種疼痛を主訴に当科受診し、治療を受けた全患者のうち TRAM/APAPによる治療を受けた患者を対象とした。当院電子カルテシステムを用い、後ろ向き調査を行った。調査した項目は、初診時年齢、性別、心理テスト、受診期間、疾患名、また初回・安定継続時のTRAM/APAP用量および視覚的アナログスケール値(以下VAS)、継続時併用薬数であり、P<0.05をもって有意差ありとした。

【結果】

有効総数275例、年齢62.66歳、VAS変化率44.00%、TRAM/APAP継続用量2.93錠/日であった。「低用量群」「中高用量群」の用量別に比較すると、VAS変化率48.30%、38.07%と

除痛効果に有意差を認めた。また、「1 か月以下群」,「1 年以上群」の受診期間別に比較すると、TRAM/APAP継続量2.03錠/日、3.32錠/日、VAS変化率60.97%、38.74%とTRAM/APAP用量・除痛効果ともに有意差を認めた。次に、「1 種類以下群」,「6 種類以上群」の併用薬数別に比較すると、TRAM/APAP継続量2.42錠/日、3.71錠/日、VAS変化率55.75%、33.72%と、こちらもTRAM/APAP用量・除痛効果ともに有意差を認めた。特に、併用薬数(1 種類以下・6 種類以上)と受診期間(1 か月以下・1 年以上)との関係に有意差を認めた。

以上より、「受診早期であれば、併用薬数も少なく、TRAM/APAPの効果がある」と考えVAS変化率44.00%以上をTRAM/APAP有効をとした有効症例に限定し、同じく受診期間別にTRAM/APAP継続量、併用薬数を調査したところ、「1 か月以下群」,「1 年以上群」においてTRAM/APAP継続量1.94錠/日、2.98錠/日、併用薬数2.33、3.43といずれも有意差を認めた。

【考察】

集学的治療の一つである薬物治療において、薬理作用が異なる各種薬物を組合せる多剤併用療法「標的多剤併用療法(Targeted Polypharmacy)」の考えが重要であるとされている。TRAM/APAPはアセトアミノフェンに加え、トラマドール塩酸塩の μ 受容体作用およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用という 3 つの異なる薬理作用を併せ持つという特徴からも、単剤投与によっても充分その役割を担っていると考ええる。

【結語】

麻薬処方箋なしに処方できるとはいえ、未だ薬物治療に対するオピオイド使用のハードルは決して低くない。今回、我々の調査により、「発症受診早期であれば少量のTRAM/APAPにより併用薬も少なく良好な除痛効果が得られる」という結果から、今後、疾患の成り立ちから難治性疼痛疾患に移行する可能性が高い症例に対する治療薬として適正な使用がなされていれば、決してオピオイドの使用を避けるべきではなく、有効な選択肢の一つであると考ええる。

論文審査結果の要旨

本論文は、痛み治療に用いられる薬剤の少量投与での有効性について行った研究である。本薬剤は、分類上弱オピオイドに分類され、麻薬処方箋なしに処方可能であり、麻薬の重大な副作用の一つである依存の形成率が非常に低いことが特徴である。本研究では、医薬品添付文書指定の開始用量一日 4 錠よりも少ない 1, 2 錠/日の投与開始法を用いている。結果、全体の 6 割の症例で(153/257) 3 錠未満(平均1.84)で痛みがコントロールできていた。本論文により、TRAM/APAP投与に対するハードルが下がり、難治性疼痛患者に対して早期から安全にTRAM/APAPを投与する一助になると期待される。

審査員より、「痛みには精神的要素の影響が大きいため、うつ評価などの心理テストの結果にふれる必要がある」また「痛みは、疾患により痛みの性質、本薬剤への反応性が異なると考えられるが、その影響はどうか」との質問があり、申請者より「SDS、STAIの二つの心理検査を行って、二群に差は認められなかった。」「症例ごとの詳細な検討は必要と考え、症例数を増やし今後の検討課題とする」と回答がなされた。

審査の結果、学位に値する研究であると判断された。